

EFFECTIVIDAD CLÍNICA DEL CRIBADO NEONATAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CLÁSICA POR DÉFICIT DE 21-OH.

[Enlace al texto completo](#)

Introducción: la inclusión de una enfermedad en un programa de cribado debe realizarse de manera racional y eficiente para aquellos cribados de los que se disponga de suficiente evidencia científica sobre los beneficios en salud y los estudios de coste-efectividad. La efectividad, seguridad y eficiencia clínica del cribado neonatal de la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) fue evaluada en el año 2013 y los resultados indicaron cierto grado de incertidumbre en el cumplimiento de 9 de los 18 requisitos esenciales para su implantación recogidos en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” del Ministerio de Sanidad. Además, la evaluación económica realizada en 2014 indicó que su incorporación al programa de cribado neonatal del SNS podría ser coste-efectiva, aunque con cierto grado de incertidumbre en la decisión. Este informe de evaluación se realiza dentro del plan de trabajo de la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) para analizar la nueva evidencia científica sobre el cribado neonatal de la HSC.

Objetivos: actualizar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de la HSC clásica por déficit de 21-OH; reevaluación del grado de cumplimiento de los requisitos nacionales para la implantación de programas de cribado consensuados en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” que sirva de base para la toma de decisiones sobre su inclusión en el programa de cribado neonatal (PCN) de la cartera común básica de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Métodos: revisión sistemática de la literatura científica. Se utilizó como punto de partida un informe previo de evaluación realizado en 2013 por Avalia-t y se procedió a la actualización de las diferentes estrategias de búsqueda, teniendo en cuenta el límite temporal utilizado (2014 – actualidad). Las búsquedas se realizaron en las principales bases de datos biomédicas: Medline, Embase, Cochrane Library, HTA, DARE, INAHTA, CADTH, GIN, Tripdatabse, entre otras, y se actualizaron periódicamente de las búsquedas. El proceso se completó con la revisión manual de la bibliografía de los artículos incluidos, y con una búsqueda general en internet en páginas oficiales de programas de cribado, organizaciones y/o sociedades científicas. La lectura de los títulos y resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda fue realizada por dos investigadoras de manera independiente y ciega conforme a unos criterios de selección previamente establecidos y resolviendo por consenso cualquier discrepancia. Además, se incorporó al análisis los datos de las CC.AA. que incluían el cribado de la HSC clásica en sus carteras complementarias. Dicha información fue facilitada por la Unidad de Programas de Cribado de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del MSCBS, a través de la información registrada en el Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal (SICN) por las respectivas CC.AA., e incluyó información referente al rendimiento de la prueba y al algoritmo de cribado. Para incorporar la perspectiva de los pacientes y conocer el grado de aceptabilidad, se diseñó un formulario de recogida de datos que incluyó aspectos específicos dirigidos a conocer el impacto de la enfermedad en el paciente, familiares y cuidadores y, las experiencias y expectativas relacionadas con el proceso de cribado.

Resultados y discusión: la búsqueda sistemática recuperó 426 referencias, de las que se incluyeron 29 por cumplir los criterios de selección previamente definidos: 13 referentes a programas de cribado y 16 relativos a las características de la enfermedad. A través de la revisión manual de la bibliografía, de la búsqueda general en internet y de las actualizaciones periódicas realizadas hasta abril de 2020, se localizaron dos estudios adicionales, dos informes de evaluación económica y un programa de cribado, sumando un total de 32 estudios incluidos. A través de la búsqueda en páginas oficiales gubernamentales, se localizaron los resultados de 11 programas de cribado, de los que fueron incluidos 5, haciendo un total de 18 estudios y programas de cribado incluidos. Todos los estudios y programas de cribado seleccionados fueron estudios de cohortes de base poblacional con recogida de datos prospectiva, realizados 6 de ellos en Europa. La calidad de los estudios se evaluó según la herramienta QUADAS-2 para estudios de validez diagnóstica, obteniendo en general, un bajo riesgo de sesgo y una elevada aplicabilidad. Para el apartado de epidemiología y características de la enfermedad, se incluyeron 2 guías de práctica clínica y 6 revisiones sistemáticas 4 de ellas con metanálisis, todas de buena calidad metodológica, evaluadas con los instrumentos AGREE II y AMSTAR-2, respectivamente. Para valorar la eficiencia, se incluyó un informe de evaluación económica realizado por el SESCO y un estudio de coste-efectividad canadiense, y para valorar los aspectos sociales, la calidad de vida y las experiencias y percepciones de pacientes, familiares y cuidadores se incluyeron dos revisiones sistemáticas, una revisión integrativa y un estudio descriptivo. A través de la difusión del formulario/encuesta en las asociaciones de pacientes y sociedades científicas, se logró la participación directa de un representante de pacientes y de 4 familiares/cuidadores.

Características de la HSC clásica:

La HSC engloba un grupo de trastornos endocrinos de carácter hereditario que se caracterizan por producir insuficiencia suprarrenal y grados variables de manifestaciones hiper- o hipoandrogénicas. El déficit de 21-hidroxilasa (21-OH) es la forma más frecuente que representa el 90-95% de los casos y en el que se produce un bloqueo variable de la síntesis de glucocorticoides (GC) y mineralocorticoides (MC) y producción excesiva de andrógenos. La variabilidad clínica de este déficit de 21-OH se caracteriza por un espectro muy amplio de síntomas cuya gravedad depende del compromiso funcional de la enzima (total o parcial) y de la que se conocen dos fenotipos: 1) las formas clásicas: representan las formas más graves, debutan en el periodo neonatal y se subdividen en función del grado de deficiencia de aldosterona en formas perdedoras de sal (PS) y virilizantes simple (VS) y 2) las formas no clásicas: representan las formas moderadas-leves, se manifiestan durante la infancia tardía, adolescencia o edad adulta con grados variables de exceso de andrógenos y a veces asintomática. En la forma PS existe un déficit de cortisol y aldosterona que se manifiesta con crisis de pérdida de sal en las primeras semanas de vida, que sin tratamiento evoluciona a un cuadro de deshidratación, acidosis metabólica e hipoglucemia, coma y/o muerte. La forma VS no suele presentar crisis de pérdida de sal, y los recién nacidos (RN) pueden presentar al nacer alteraciones de los genitales externos que permiten el diagnóstico clínico. La morbilidad asociada impacta en todas las etapas de la vida, especialmente en la infancia, y se asocia con alteraciones físicas y del desarrollo que limitan las actividades de la vida diaria (especialmente en la infancia) y generan secuelas psicosociales que impactan de manera importante en la calidad de vida, de los pacientes y de sus familias; con frecuencia produce algún tipo de enfermedad psiquiátrica, problemas de conducta y adaptación social; secuelas cognitivas irreversibles como discapacidad intelectual o problemas del desarrollo de la identidad de género, debido a una incorrecta asignación del sexo al nacer. El tratamiento consiste en reemplazar las hormonas deficitarias para evitar las crisis salinas y prevenir las complicaciones letales en las primeras semanas de vida, así como suprimir la síntesis de andrógenos para evitar la virilización,

controlar los signos de androgenismo y mejorar las consecuencias en la vida adulta. Para ello se administran dosis supra fisiológicas de GC y MC, hasta alcanzar un equilibrio entre el hiperandrogenismo y el hipercortisolismo. Sin embargo, el uso crónico de GC unido a la complejidad de elección del régimen y ajuste de la dosis aumenta el riesgo de efectos adversos durante el crecimiento y edad adulta asociadas al sobre- o infra- tratamiento, que pueden afectar al desarrollo, función cognitiva, reproductiva o sistema cardiovascular, entre otros. En términos de pronóstico, se indica que con tratamiento adecuado los pacientes pueden tener una esperanza de vida similar a la población general, y que el tratamiento de reemplazo hormonal administrado de forma precoz, ayuda a prevenir la pérdida de sal y las complicaciones relacionadas antes de la aparición de los síntomas.

Características de los programas de cribado de la HSC clásica:

El periodo de latencia de la HSC clásica es breve, por lo que requiere un tiempo de respuesta rápido especialmente en las formas PS que pueden producir la muerte del neonato en las primeras semanas de vida. El cribado de la enfermedad se realiza mediante la cuantificación del nivel de 17-OHP en muestra de sangre (biomarcador principal) con técnicas de fluoroinmunoensayo a tiempo retardado (TRF-FIA), siendo el método DELFIA® el más empleado. Sin embargo, tanto la 17-OHP como el resto de biomarcadores utilizados también son indicativos de las formas no clásicas de HSC, de la deficiencia 11 β -hidroxilasa (11 β -OHD) u otras deficiencias de la esteroidogénesis, por lo que es importante realizar un diagnóstico diferencial mediante la determinación del perfil de hormonas esteroideas. El rendimiento de la prueba es limitado y tiene poca especificidad para algunos anticuerpos de 17-OHP, lo que genera reacciones cruzadas con otros esteroides suprarrenales especialmente en prematuros. Entre las causas de FP destacan la prematuridad y el bajo peso al nacer, así como la presencia de enfermedades concurrentes, el estrés o la administración de esteroides. Para mejorar el rendimiento de la prueba se desarrolló un anticuerpo más específico para 17-OHP y se recomienda realizar un protocolo de cribado en dos niveles: como primer nivel realizar FIA estratificando los umbrales de corte en función de la edad gestacional y/o peso al nacer, y como segundo nivel utilizar la cromatografía líquida acoplada a tándem masas (LC-MS/MS) para determinar el perfil de hormonas esteroideas.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados en esta revisión, se detectaron 1228 casos de HSC clásica (PS + VS) mostrando una tasa de detección de 6.46 casos por cada 100 000 RN. El 1.2% de los casos se detectaron en España, siendo la tasa de detección de 5.48 / 100 000 RN. Según el método de detección, a través del cribado se detectaron más casos que por sospecha clínica (58% vs 42%) y mayoritariamente niños (85% vs 28%), mientras que por sospecha clínica la proporción de niñas fue mayor (72% vs 15%). Teniendo en cuenta el estado de salud en el momento del diagnóstico, entre el 47% y el 69% de los pacientes detectados por cribado estaban asintomáticos, ascendiendo al 75% en el contexto español. El 79% (15/19) de los programas evaluados utilizó un protocolo de cribado en una etapa con FIA como método analítico (DELFIA®, AutoDELFIA, GSP) y el 21% (4/19) un protocolo en dos etapas, con FIA como prueba rutinaria de primer nivel y LC-MS/MS como segundo nivel. A nivel nacional, todas las CC.AA. utilizaron un protocolo de cribado en un paso, con FIA y mayoritariamente DELFIA®. En términos de algoritmos de cribado y umbrales de positividad se observó una gran heterogeneidad, tanto a nivel nacional como internacional, que impactó de manera importante en los resultados. Con independencia del protocolo utilizado, la Sen y Esp comunicadas por los programas fueron buenas. La sensibilidad (Sen) osciló entre el 94% - 100% y la especificidad (Esp) valores próximos al 100%. En términos de rellamada, los programas que utilizaron un protocolo en una etapa presentaron un porcentaje de rellamadas 5.5 veces superior al de los programas que usaron un protocolo en dos etapas. Esto supone un aumento

importante de la carga de trabajo y necesidad de realizar nuevas pruebas, con el coste económico asociado y el estrés emocional para las familias. En cuanto a los falsos positivos (FP), los programas de cribado en una etapa presentaron un elevado número de FP y dos veces superior al de los programas de cribado en dos etapas. De forma concordante, todos los estudios mostraron peores resultados entre los RN prematuros y/o de bajo peso al nacer, comparado con los RN a término, estimando una diferencia entre 2 y 10 veces superior. A nivel nacional, el %FP detectado fue del más de 4 veces superior al de los estudios internacionales. El valor predictivo positivo (VPP) de la prueba fue bajo y próximo al 3% en el cribado en una etapa, que aumentó al 5% en el cribado en dos etapas. Para el conjunto de programas analizados se registraron 26 FN, de los cuales el 65% fueron sobre formas VS y el 27% sobre formas PS. Entre las causas de falsos negativos (FN) se incluyen el tratamiento de la madre con GC durante el embarazo, la administración de esteroides debido a la prematuridad o la presencia de mutaciones leves-moderadas.

En base a los datos disponibles se estima que la proporción de pacientes potencialmente beneficiados por el cribado fue del 58% con diferencias importantes en función del sexo. Por sospecha clínica se identificó al 42% de los casos que incluyó al 30% de las niñas y al 12% de los niños, y por cribado se identificó al 49% de los niños y al 9% de las niñas. Teniendo en cuenta el estado de salud en el momento del diagnóstico, entre el 47% y el 69% de los pacientes detectados por cribado estaban asintomáticos, ascendiendo al 75% en el contexto español. Los más beneficiados por el cribado serían los RN varones ya que no suelen presentar signos evidentes que faciliten su detección antes de debutar con una crisis suprarrenal y tienen mayor probabilidad de retraso diagnóstico y de fallecer a causa de una crisis salina potencialmente evitable. El cribado también permitiría evitar la asignación incorrecta de sexo en las niñas que nacen con genitales muy virilizados o reducir el tiempo para corregir una asignación errónea, con lo que reduciría las secuelas físicas y psicológicas derivadas, y en último término permitiría reducir el tiempo de ingreso hospitalario.

Conclusiones y recomendaciones: La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado neonatal de la forma clásica de HSC evaluados en esta revisión es de calidad moderada, y se basa en estudios de cohortes de base poblacional con recogida de datos de carácter prospectivo, revisiones sistemáticas con metanálisis y guías de práctica clínica.

En el cribado de la HSC clásica existe gran heterogeneidad en los algoritmos de cribado en términos de estratificación de los puntos de corte, criterios de rellamada, reanálisis y/o derivación a confirmación diagnóstica, así como en los protocolos utilizados (una o dos etapas).

El rendimiento de la prueba de los programas que realizan el cribado en una etapa es limitado, pero mejora al ajustar los umbrales de positividad en función de la edad gestacional y/o peso al nacer y utilizar la LC-MS/MS como prueba de segundo nivel. El protocolo en dos etapas reduce los resultados FP y mejora el VPP.

Se estima que en ausencia de cribado cerca de la mitad de los casos podrían no ser diagnosticados o sufrir un retraso diagnóstico, especialmente los recién nacidos varones.

La actualización de la evidencia solventa las dudas existentes sobre 6 de los 9 requisitos esenciales de implantación con incertidumbre en la evaluación previa. Entre estos destacan la efectividad del inicio temprano del tratamiento en la mejora del pronóstico de la enfermedad y el beneficio en la reducción de la morbilidad. Sin embargo, la nueva evidencia no aclara las incertidumbres previas sobre el beneficio en términos de mortalidad, la validez de la prueba o la obtención del beneficio

esperado del programa debido al breve periodo de latencia que requiere un tiempo de respuesta rápido (especialmente en las formas con pérdida salina).

Es necesario consensuar un algoritmo y protocolo de cribado adecuado y específico que maximice el rendimiento de la prueba y mejore la comparabilidad de los resultados, así como contar con una unidad clínica de seguimiento multidisciplinar especializada en esta enfermedad.

Es recomendable establecer indicadores específicos sobre resultados en salud, y definir niveles óptimos y aceptables de algunos indicadores de proceso, como el porcentaje de FP. Toda esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de los objetivos de calidad establecidos y la toma de decisiones.

